

Mortalidad y factores asociados con intoxicación por fosfuros: estudio de cohorte prospectiva

Alberto Iram Villa-Manzano,^a X. Xitlalli Zamora-López,^b Miguel Huerta-Viera,^b María Guadalupe Vázquez-Solís,^c Gildardo David Flores-Robles^a

Mortality and factors associated with phosphide poisoning: prospective cohort study

Background: Aluminum and zinc phosphides are solid fumigants for pest control. Metal phosphide poisoning (PP) is common in suicide and suicide attempts. In Mexico, zinc phosphide is easily available, and is a common agent in poisonings.

Objective: to identify mortality in PP, and associated factors in a poison control center.

Material and methods: Prospective cohort study. The starting point was the exposure (PP) and it was made a follow-up on the outcome (mortality and non-mortality). Main factors associated to PP outcome were assessed (e.g.: personal and clinical factors, duration of poisoning, detoxification, and radiographic evidence of poisoning). It was used relative risk (RR) as a risk estimator with 95% CI, as well as chi-squared with Fisher's exact test, Kaplan-Meier survival curves, and Log-Rank test as a comparative mean.

Results: 44 exposed patients, and 88 non-exposed were followed up. Mortality rate in PP was of 16% in acute phase patients; there were no deaths in either subacute or chronic phases. Mortality risk was 14 (95% CI, 2-110). Main factors associated with increased mortality were: time of first medical assistance > 6 hours, RR = 15 (95% CI, 1.7-128); dose of poison \geq 1 bottle or 1 tablet, RR = 14 (95% CI, 1.8-108); radiographic evidence of poisoning, RR = 10 (95% CI, 1.3-77).

Conclusion: Metal PP has a high mortality rate and is associated to long periods of exposure to the toxic chemical due to ineffective detoxification.

Keywords

Zinc Compounds
Aluminum Compounds
Aluminum and Zinc Phosphide
Mortality
Radiographic Evidence

Palabras clave

Compuestos de Zinc
Compuestos de Aluminio
Fosforo de Aluminio y Zinc
Mortalidad
Evidencia Radiográfica

Recibido: 26/02/2018

Aceptado: 06/06/2019

Los fosfuros metálicos de zinc y aluminio han tenido un considerable aumento como causa de intoxicación en diversas regiones del mundo y de manera predominante en países subdesarrollados, en donde se han considerado incluso una epidemia suicida.^{1,2,3} En México recientemente se han identificado estos pesticidas como causa de intoxicación, entre los que el fosforo de zinc es el de mayor distribución, por lo que resulta la intoxicación de mayor incidencia.^{4,5,6}

Después de su hidrolización los fosfuros metálicos producen gas fosfina, que es el causante de diversas alteraciones a nivel celular: la inhibición del citocromo *C* oxidasa, la formación de radicales libres, la peroxidación de lípidos, la depleción de catalasas y superóxido dismutasa, lo que conlleva a daño celular y afectación de múltiples órganos y sistemas, con lo que se produce la elevada mortalidad identificada en esta intoxicación.^{7,8} Conocer la mortalidad y los factores asociados es de suma importancia para disminuir la alta mortalidad por esta intoxicación. El objetivo de este estudio fue identificar la mortalidad en la fase aguda, subaguda y crónica, así como los factores asociados a la mortalidad en la intoxicación por fosfuros metálicos, ya que no se han estudiado con anterioridad.

Material y métodos

Estudio de cohorte prospectiva. En un periodo de un año con seguimiento individual de seis meses se estudiaron los pacientes que ingresaron al Centro Regional de Información y Atención Toxicológica (CRIAT) por intoxicación por fosfuros metálicos (exposición) y se compararon con un grupo no expuesto (no expuestos), el cual estuvo constituido por acompañantes de pacientes. El seguimiento de seis meses se hizo con periodos de evaluación basal de entre 24 y 48 horas (etapa aguda de la intoxicación), más de 48 horas a tres meses (etapa subaguda de la intoxicación) y más de tres meses a seis meses (etapa crónica de la intoxicación). Se investigó la principal variable de desenlace, que fue la mortalidad (evento). Se realizó una hoja para recolección de datos personales y familiares de identificación, la cual facilitó el seguimiento en los dos grupos (con y sin intoxicación por fosfuros). Se evaluaron los factores asociados al evento (mortalidad), por ejemplo,

^aSecretaría de Servicios Médicos de Guadalajara, Centro Regional de Información y Atención Toxicológica. Guadalajara, Jalisco, México

^bUniversidad de Colima, Posgrado en Ciencias Médicas. Colima, Colima, México

^cUniversidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Guadalajara, Jalisco, México

Comunicación con: Alberto Iram Villa Manzano

Teléfono: (33) 3629 5079

Correo electrónico: albertovillamanzano@yahoo.com.mx

Introducción: los fosfuros de aluminio y zinc son fumigantes sólidos para controlar plagas. La intoxicación por fosfuros (IpF) es un método común en suicidios o intentos de suicidio. En México los fosfuros son de fácil distribución y son un agente común en las intoxicaciones.

Objetivo: identificar la mortalidad en la IpF y los factores asociados en un centro de toxicología.

Material y métodos: estudio de cohorte prospectiva. Se partió de la exposición (IpF) y se siguió el desenlace (mortalidad y no mortalidad). Se evaluaron los principales factores asociados al desenlace de IpF (por ejemplo: clínicos, personales, tiempo de la intoxicación, descontaminación y evidencia radiográfica). Para estimar el riesgo se empleó el riesgo relativo (RR), con IC al 95%, chi cuadrada con prueba exacta de Fisher, curvas de supervivencia

de Kaplan-Meier y su comparación por medio de *Log-Rank*.

Resultados: se siguieron 44 pacientes expuestos y 88 no expuestos. La mortalidad por fosfuros fue del 16% de los pacientes intoxicados en la fase aguda; no hubo mortalidad en la fase subaguda y crónica. El riesgo de mortalidad fue de 14 (IC 95%: 2-110). Los factores de mayor magnitud asociados a la mortalidad en la IpF fueron: tiempo de primera atención > 6 horas, RR = 15 (IC 95% 1.7-128); dosis del tóxico \geq 1 frasco o 1 pastilla, RR = 14 (IC 95%: 1.8-108); evidencia radiográfica del tóxico RR = 10, (IC 95%: 1.3-77).

Conclusiones: la intoxicación por fosfuros metálicos tiene alta mortalidad y está asociada a estados prolongados de exposición al tóxico por descontaminación inadecuada.

las manifestaciones clínicas (signos vitales al ingreso, medicamentos utilizados para el manejo), las características sociodemográficas, alcoholismo, tabaquismo, toxicomanías, depresión (Escala de depresión de Hamilton > 7 puntos) y ansiedad (Escala de ansiedad de Hamilton > 15), si la intoxicación fue por intento de suicidio (intencionalidad), el tiempo de la primera atención médica, la descontaminación, la dosis del tóxico, la evidencia radiográfica del tóxico (radiografía anteroposterior de abdomen).

Análisis estadístico

Como parte de la estadística descriptiva se calcularon frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, y mediana y rangos para las variables cuantitativas. Se determinó la incidencia acumulada para la mortalidad, los riesgos relativos (RR) derivados de los factores que intervinieron solamente en la mortalidad del grupo de intoxicados por fosfuros (pacientes intoxicados con fosfuro con mortalidad y sin mortalidad) y se compararon las variables intervinientes antes mencionadas. Las variables cualitativas se compararon con chi cuadrada. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para analizar la curva de supervivencia en las intoxicaciones por fosfuros y para el grupo sin intoxicación se compararon mediante *Log-Rank*. Se calculó la regresión de Cox de los factores que intervinieron significativamente en la mortalidad. Se consideró un valor de $p < 0.10$ como significativo para la regresión y uno de $p < 0.05$ para considerar como significativos los resultados finales.

Resultados

Durante un año, que fue el periodo de estudio, se atendieron 2738 pacientes en el CRIAT por intoxicaciones en general, con una mortalidad global del 0.3% ($n = 8$), que es una mortalidad global baja en este centro (0.3%), pero en la que resalta que del número de muertes, en 87% ($n = 7$) la

causa de muerte fue la intoxicación por fosfuros metálicos, por lo que esta intoxicación representó la principal causa de muerte en el CRIAT.

En nuestro estudio se realizó un seguimiento de seis meses a 44 pacientes con intoxicación por fosfuro (pacientes expuestos), los cuales se compararon con 88 pacientes no intoxicados por fosfuros, que fueron sujetos sanos (grupo no expuesto). Las principales diferencias entre los pacientes expuestos y el grupo no expuesto se observan en el **cuadro I**, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ellos en cuanto a características generales. En el **cuadro II** se describen las características generales referentes a la intoxicación de los pacientes intoxicados por fosfuros metálicos vistos en conjunto.

En la **figura 1** se aprecian las imágenes radioópticas características de estas intoxicaciones.

En la **figura 2** se puede observar que al hacer un seguimiento al grupo expuesto a la intoxicación por fosfuro, falleció el 16% de los pacientes (intervalo de confianza al 95% [IC 95%]: 2-22) y la intoxicación se presentó en la fase aguda (no se presentó mortalidad en la fase subaguda o crónica de la intoxicación). El riesgo de mortalidad fue de 14 (IC 95%: 2-110) y fue posible calcularlo al asumir un caso de muerte en el grupo no expuesto. Al hacer la comparación mediante curvas de supervivencia *Log-Rank* entre el grupo expuesto y el grupo no expuesto, se encontró una diferencia significativa entre la mortalidad de ambos grupos.

Posteriormente se hizo un análisis para evaluar las diferencias entre los grupos (aquellos que presentaron mortalidad y el grupo con sobrevida), a fin de conocer los factores de riesgo asociados a la mortalidad en la intoxicación por fosfuros (los principales factores se muestran en el **cuadro III**). Los de mayor importancia fueron: el tiempo de primera atención > 6 horas, una dosis \geq 1 frasco o 1 pastilla y la evidencia radiográfica del fosfuro. Otros factores cuantitativos en los que se observaron diferencias fueron los cardiotónicos ($p = 0.01$) y la taquipnea ($p = 0.07$) en la etapa temprana de la intoxicación como un factor con tendencia. Se indagaron otros factores, como la alteración en la frecuencia cardíaca, la alteración en la tensión arterial, la temperatura, el sitio de primera

Cuadro I Comparación de las características generales de la población

Característica	No expuestos		Expuestos		<i>p</i> *
	Mediana	RI	Mediana	RI	
Edad (en años)	21	13-47	28	11-65	0.06 [†]
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Sexo femenino	59	67	22	50	0.08
Estado socioeconómico pobre-marginal	42	48	27	61	0.19
Sin empleo	58	66	23	52	0.71
Sin pareja	50	57	20	45	0.26
Escolaridad < preparatoria	48	55	30	68	0.06
Comorbilidades	23	26	8	18	0.38
Tabaquismo	41	47	18	41	0.58
Toxicomanías	13	15	7	16	1
Alcoholismo	46	52	22	50	0.85
Depresión	69	78	26	59	0.02
Ansiedad	54	61	24	39	0.57

RI: rango intercuartílico

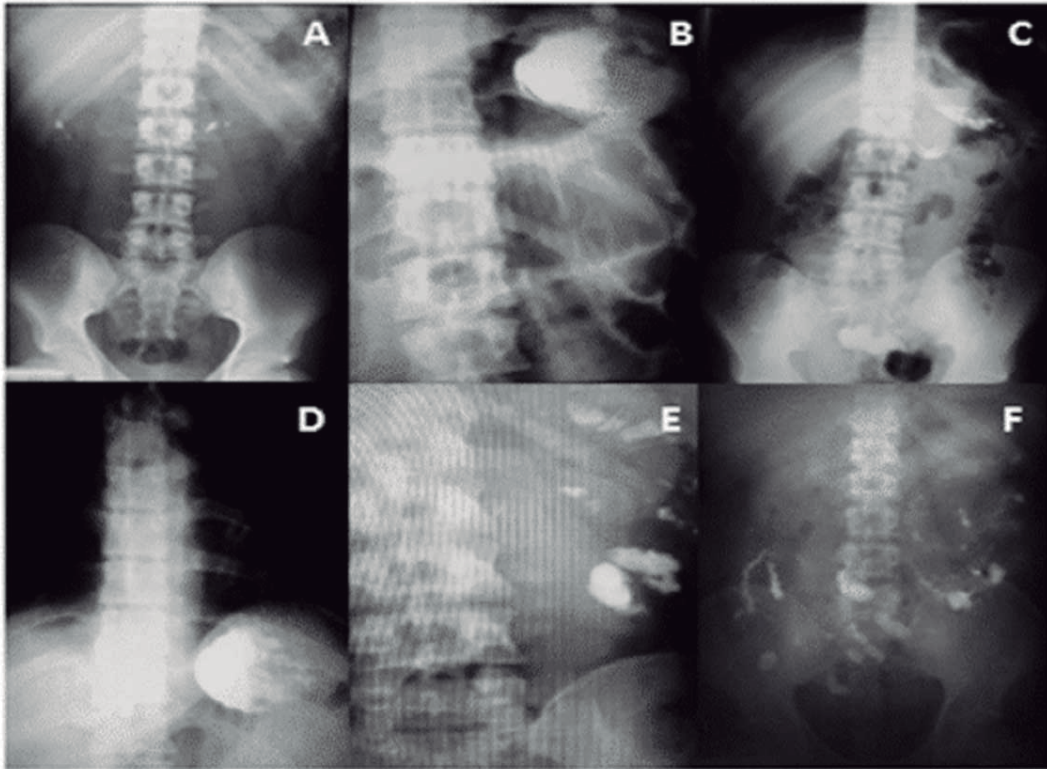
*Se empleó chi cuadrada con prueba exacta de Fisher

[†]Se empleó *U* de Mann-Whitney

Cuadro II Características generales de los pacientes intoxicados por fosfuros

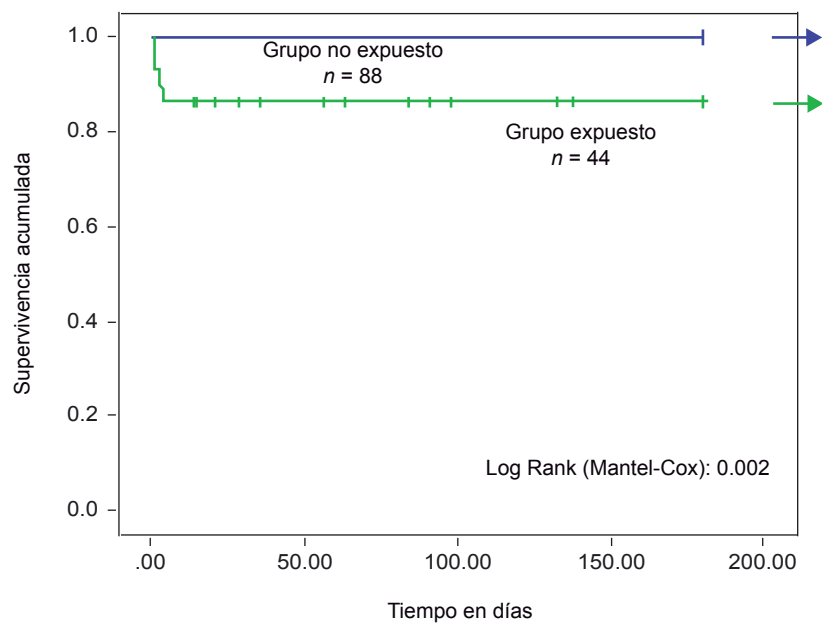
Característica	<i>n</i> = 44	
	<i>n</i>	%
Fosforo de zinc	33	75
Fosforo de aluminio	11	25
Tiempo de primera atención > 6 horas	5	11
Primera atención en centro no especializado	26	59
Vía de intoxicación por ingesta	38	86
Vía de intoxicación por inhalación	6	14
Dosis de 1 pastilla o 1 frasco o más	7	16
Descontaminación inicial	19	43
Intencionalidad	36	83
Escala de gravedad 3	4	9
Evidencia radiográfica	10	23
Evidencia radiográfica región media o inferior	6	14
Alteración en la frecuencia cardiaca	23	52
Alteración de Glasgow	7	16
Alteración de SpO ₂	5	11
Alteración en temperatura	3	7
Alteración en la frecuencia respiratoria	14	32

Figura 1 Imágenes radioópacas del fosfuro en abdomen



A y B: el fosfuro se encuentra al nivel de los cuadrantes superiores
 C: el fosfuro se localiza al nivel del cuadrante inferior (recto)
 D, E y F: el fosfuro se localiza al nivel de los cuadrantes medio e inferiores

Figura 2 Comparación de supervivencia entre el grupo expuesto y el grupo no expuesto a la intoxicación por fosfuro de zinc



Cuadro III Factores de riesgo asociados a la mortalidad en la intoxicación por fosfuros

Variables	RR	IC 95%
Ingestión oral	1	0.15-7.3
Tiempo de primera atención > 6 horas	15	1.7-128
Descontaminación	0.15	0.01-1.4
Escala de gravedad 3	3.5	0.9-12
Evidencia radiográfica	10	1.3-77
Intencionalidad	1.4	0.14-14
Dosis \geq 1 frasco o 1 pastilla	14	1.8-108

RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Se empleó chi cuadrada con prueba exacta de Fisher

atención no especializado en toxicología, o tener intoxicaciones previas, y no se encontraron diferencias significativas entre el grupo que presentó mortalidad y el grupo con sobrevida.

Discusión

La intoxicación por fosfuros tiene la más alta mortalidad en comparación con cualquier otro motivo de intoxicación y en este estudio está principalmente relacionada con la evidencia radiográfica del tóxico en los cuadrantes medio e inferior, que podemos encontrar por falta de descontaminación adecuada. Se ha documentado en estudios previos una mortalidad del 30 al 100%.^{9,10,11} La incidencia de mortalidad en nuestro estudio fue la mayor registrada en el CRIAT, en relación con cualquier otro motivo de atención. La mortalidad en la fase aguda fue de 16% (IC 95%: 2-22) y fue inferior a lo reportado en literatura previa (25%), lo cual se puede atribuir a que en el presente estudio se incluyeron pacientes con diversos estadios de gravedad, a diferencia de otros estudios, en los que los pacientes ingresados en terapia intensiva tenían estadios de gravedad avanzados.¹²

No se observó mortalidad después de que el paciente superó la fase aguda de la intoxicación (48 horas). Esto no ha sido sujeto de estudio previamente; sin embargo, este indicio es de utilidad para el clínico, ya que se puede decir que una vez superada la fase aguda del paciente intoxicado por fosfuros, no existe riesgo de mortalidad mayor al esperado en la población no expuesta.

Las diferencias entre el grupo expuesto y el no expuesto a la intoxicación por fosfuro de zinc están asociadas al intento de suicidio como causa de la intoxicación, el cual estuvo presente en la mayoría de nuestros pacientes, pero no están asociadas a la mortalidad en fase aguda de la intoxicación, la cual es una variable dura no afectada por la psicopatología u otras variables sociodemográficas o de dependencia.

En la valoración radiográfica de nuestros pacientes se encontraron indicios de la presencia de fosfuro metálico en zonas medias y bajas de la radiografía simple de abdomen.

En la literatura se ha mencionado la presencia de estas radioopacidades en las intoxicaciones por otros metales, pero existen escasos reportes de la presencia de estos datos radiográficos en la intoxicación por fosfuros metálicos y no se había analizado previamente como un factor interviniente en la mortalidad; sin embargo, dada la naturaleza química de los fosfuros metálicos es esperado que puedan encontrarse estos hallazgos radiográficos.^{13,14,15,16} La presencia de tóxicos en la radiografía abdominal se puede asociar a la falta de descontaminación en forma adecuada y, aun cuando fue un factor analizado en nuestro estudio, solamente se evaluó el tiempo de realización y no la técnica utilizada, por lo que fue una debilidad de nuestro proyecto que pudo influir en que este sea un factor interviniente en la mortalidad de forma aislada.^{17,18}

La escala de severidad PSS en estadios avanzados no fue un factor que incidió en una mayor mortalidad. Esto difiere de lo que sucede con la escala APACHE II y la escala SAP II.^{19,20} No obstante, ambas escalas se utilizan en pacientes que ingresan a unidades de cuidados intensivos con estadios avanzados de severidad, lo cual puede determinar esta diferencia. En el presente estudio, la edad, la vía de ingestión y la intencionalidad son factores que no incidieron en la mortalidad, lo cual coincide con lo mencionado en publicaciones previas acerca de la intoxicación por fosfuro de aluminio.^{21,22,23}

Aunque la dosis del tóxico y el tiempo de primera atención son factores que no se habían analizado previamente en la intoxicación por fosfuro de zinc, se habían identificado en literatura previa como significativos en la intoxicación por fosfuro de aluminio^{24,25} la cual presenta una toxicocinética similar a la intoxicación estudiada; sin embargo, probablemente sea el tamaño de muestra lo que no nos permite ver estas diferencias, lo cual es otra debilidad de nuestro estudio. El presente proyecto buscó identificar factores intervinientes en la mortalidad que fueran de magnitud mayor; consideramos que se requieren estudios con un diseño específico para lograr ver estas asociaciones.

Las fortalezas de este trabajo son las implicaciones clínicas identificadas, ya que dejan clara la importancia de actuar rápida y enérgicamente en la descontaminación de alta calidad del paciente (aislamiento de vía aérea, lavado gástrico temprano y lavado intestinal total con

soluciones/catárticos), teniendo como marcador de calidad y monitorización la placa de abdomen (factor de riesgo de gran magnitud y vulnerabilidad), en la que al aparecer las huellas del tóxico dejan en evidencia la necesidad de continuar con la descontaminación de alta calidad.

Conclusiones

La intoxicación por fosfuros metálicos tiene una alta mortalidad y está fuertemente asociada a la evidencia radiográfica del tóxico, misma que sirve para diagnosticar, pronosticar y monitorizar la adecuada descontaminación.

La intoxicación por fosfuros tiene la más alta mortalidad en relación con cualquier otro motivo de atención en el CRIAT, y son la taquipnea y la alteración del estado de conciencia los factores predictores de mal pronóstico en la

fase inicial. La mortalidad podría disminuir si se logra una atención inicial adecuada que esté documentada lo más pronto posible de forma radiográfica por desaparición del tóxico; no hacerlo lleva a estados prolongados de exposición al tóxico (fosfuros) e incrementa la mortalidad.

Una vez superadas las primeras 48 horas de la intoxicación, no existe mayor riesgo de mortalidad en los pacientes intoxicados por fosfuros metálicos en el CRIAT.

La evidencia radiográfica en la región media e inferior y el tiempo de la primera atención médica son los principales factores asociados a la mortalidad y conllevan una alta vulnerabilidad.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Mehrpour O, Mostafa J, Mohammad A. A systematic review of aluminium phosphide poisoning. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2012;63:61-73.
- Bajpai SR. Aluminium phosphide poisoning: management and prevention. *J Indian Acad Forensic Med.* 2010;32:352-4.
- Singh D, Dewan I, Pandey AN, Tyagi S. Spectrum of unnatural fatalities in the Chandigarh zone of north-west India: a 25 year autopsy study from a tertiary care hospital. *J Clin Forensic Med.* 2003;10:145-52.
- Jaiprakash H, Sarala N, Venkatarathnamma PN, Kumar TN. Analysis of different types of poisoning in a tertiary care hospital in rural South India. *Food Chem Toxicol.* 2011;49(1):248-50.
- Villa MA, Lamas FS, Méndez CD, Villa MR, Cabrera PC, Rojo CW. Motivos que generan demanda de atención y factores asociados a mortalidad en un centro especializado en toxicología. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2009;47(6):647-50.
- Arredondo F, Hurtado MP, Castañeda Y. Intoxicación por fosfina en el personal sanitario. *Gac Med Mex.* 2011;147:350-4.
- Chugh SN, Aggarwal HK, Mahajan SK. Zinc phosphide intoxication symptoms. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1998;36(7):406-7.
- Louriz M, T Dendane, K Abidi, N Madani, R Abouqal, Zeggwagh AA. Prognostic factors of acute aluminum phosphide poisoning. *Indian J Med Sci.* 2009;63:227-34.
- Mathai A, Bhanu MS. Acute aluminium phosphide poisoning: Can we predict mortality? *Indian J Anaesth.* 2010;54:302-7.
- Hajouji I, Oualili L, Abidi K, Abouqal R, Kerkeb O, Zeggwagh AA. [Severity factors of aluminium phosphide poisoning (Phostoxin)] *Ann Fr Anesth Reanim.* 2006;25:382-5.
- Chugh SN, Dushyant, Ram S, Arora B, Malhotra KC. Incidence and outcome of aluminium phosphide poisoning in a hospital study. *Indian J Med Res.* 1991; 94:232-5.
- Madan K, Chalamalasetty SB, Sharma M, Makharia G. Corrosive-like strictures caused by ingestion of aluminium phosphide. *Natl Med J India.* 2006;19:313-4.
- Verma RK, Gupta SN, Bahl DV, Gupta A. Aluminium phosphide poisoning: late presentation as oesophageal stricture. *JK Sci.* 2006;8:235-6.
- Darbari A, Kumar A, Chandra G, Tandon S. Tracheo-oesophageal fistula with oesophageal stricture due to aluminium phosphide (Celphos tablet) poisoning. *J Chest Dis Allied Sci.* 2007;49:241-2.
- Kapoor S, Naik S, Kumar R, Sharma S, Pruthi HS, Varshney S. Benign esophageal stricture following aluminium phosphide poisoning. *Indian J Gastroenterol.* 2005; 24:261-2.
- Talukdar R, Singal DK, Tandon RK. Aluminium phosphide-induced esophageal stricture. *Indian J Gastroenterol* 2006; 25:98-9.
- Timmreck TC. *Introducción a la Epidemiología.* 3ª ed. Sudbury, MA: Jones y Bartlett, 2003.
- Vallebuona SC, Solar H, Grau M, Suarez AS, Winsler C, Yanez B. Norma técnica de vigilancia de intoxicaciones agudas por plaguicidas REVEP. Chile: Ministerio de Salud, Gobierno de Chile; 2007. Disponible en <http://epi.minsal.cl/epi/html/normas/normaREVEP.pdf>
- Goel A, Aggarwal P. Pesticide poisoning. *Natl Med J India.* 2007;20(4):182-91.
- Krishnakumar P, Geeta MG, Riyaz A. Deliberate self-harm in children. *Indian Pediatr.* 2011;48(5):367-71.
- Shadnia S, Sasanian G, Allami P, Hosseini A, Ranjbar A, Amini-Shirazi N, Abdollahi M. A retrospective 7-years study of aluminum phosphide poisoning in Tehran: opportunities for prevention. *Hum Exp Toxicol.* 2009;28: 207-8.
- Durán-Nah J, Collí-Quintal J. Intoxicación aguda por plaguicidas. *Salud Pub Mex.* 2000;52:43-5.
- Organización Panamericana de Salud, Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud, Programa de Salud Ambiental. *Fosfina y Fosfuros Metálicos Seleccionados: Una Guía para la Salud y la Seguridad.* OPS: Mexico; 1993.
- Gurjar M, Baronia AK, Azim A, Sharma K. Managing aluminum phosphide poisonings. *J Emerg Trauma Shock.* 2011;4(3):378-84.
- Ministerio de Salud de la Nación (Argentina), Departamento de Salud Ambiental. *Intoxicaciones con plaguicidas utilizados en la actualidad y en el pasado para el control de plagas de importancia para salud pública.* Buenos Aires, Argentina: Ministerio de Salud de la Nación; 2009.

Cómo citar este artículo: Villa-Manzano AI, Zamora-López XX, Huerta-Viera M, Vázquez-Solís MG, Flores-Robles GD. Mortalidad y factores asociados con intoxicación por fosfuros: estudio de cohorte prospectiva. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2019;57(3):156-61.